Bonn, 1961

Lane L
Eschke

ÜBER DIE BEEINFLUSSBARKEIT DER VERLETZUNGS-HYPERALGESIEN DER HAUT DURCH DEN HISTAMIN-LIBERATOR 48/80

Ein weiterer Beitrag zur Regulation nervös gesteuerter Reiz- und Abwehrvorgänge in der Peripherie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

vorgelegt von

BRIGITTE ESCHKE

aus

BERLIN

BONN 1962

ÜBER DIE BEEINFLUSSBARKEIT DER VERLETZUNGS-HYPERALGESIEN DER HAUT DURCH DEN HISTAMIN-LIBERATOR 48/80

Ein weiterer Beitrag zur Regulation nervös gesteuerter Reiz- und Abwehrvorgänge in der Peripherie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

BRIGITTE ESCHKE

aus

BERLIN

BONN 1962

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Professor Dr. med. K. SPECKMANN
Korreferent: Professor Dr. med. A. HEYMER

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1961

Aus der Inneren Abteilung des Johanniter-Krankenhauses
zu Bonn/Rhein.
(Chefarzt: Professor Dr. K. Speckmann)

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

SIR THOMAS LEWIS beschrieb die "dreifache Reaktion" der Hautgefäße (lokale Rötung - reflektorischer roter Hof-Quaddelbildung) als gesetzmäßige Folge der verschiedensten Hautreize und erkannte, daß diese durch Freisetzung von H-Substanzen aus den verletzten Hautzellen ausgelöst wird. Auch seine Auffassung, daß der reflektorische rote Hof, der nach peripherer Nervendegeneration oder umschriebener Novocainanaesthesierung der Haut vor der Verletzung ausfällt, kein s p i n a l e r Reflex, sondern ein in gegabelten Fasern des peripheren Hinterwurzelsystems ohne Beteiligung von Ganglienzellen ablaufender A x o n r e f l e x (Erweiterung der Arteriolen in der Umgebung des Reizpunktes unter Einschaltung eines h i s t a m i n a r t i g e n Überträgerstoffes) ist, hat sich heute allgemein durchgesetzt. Sympathektomie hat keinen Einfluß auf diesen Axonreflex. ROSENTHAL und MINARD haben an der gereizten Haut die Freisetzung einer Substanz mit histaminartigen Eigenschaften in quantitativer Abhängigkeit von der Reizstärke d i r e k t nachgewiesen, und als weiterer Beweis hat sich neuerdings gezeigt, daß die dreifache Reaktion der Hautgefäße sowohl durch Antihistamine (PARROT) als auch durch mehrfache Vorbehandlung der Haut mit dem Histaminliberator 48/80 (MACINTOSH und PATOW) eindeutig abgeschwächt wird.

Die Haut in der Umgebung von Verletzungen oder anderen lädierenden Reizen zeigt aber nicht nur die genannten Gefäßreaktionen, sondern sie wird auch h y p e r a l g e t i s c h und juckt spontan. Auch dieses Phänomen ist zuerst von LEWIS seit 1936 eingehend untersucht worden.

Durch starke faradische Reizung oder umschriebene mechanische Verletzung der Haut konnte er k o n s t a n t reproduzierbare, scharf begrenzte hyperalgetische Hautzonen auslösen, die sich innerhalb 15-30 Minuten voll entwickelten und z.B. an der volaren Unterarmfläche die Größe von 7 x 13 cm erreichten. Oft breiteten sich diese Hyperalgesien zunächst entlang den oberflächlichen H a u t v e n e n aus. Sie waren in der Umgebung des Reizpunktes am deutlichsten und zeigten bei einzelnen Schwellenreizen meist etwas h e r a b g e s e t z t e Berührungsempfindlichkeit, während überschwellige Berührungsreize und a l l e Schmerzreize verstärkt und unangenehm schmerzhaft empfunden wurden. Anaesthesierte er die Haut v o r der Schädigung umschrieben durch Novocain, so blieb die Hyperalgesie etwa 10-20 Minuten bis zum Abklingen der Novocainwirkung aus, um sich danach aber v o l l zu ent-

wickeln. Ferner konnte die Ausbreitung der Zonen vorübergehend v e r z ö g e r t werden, wenn der Reiz dicht neben einer durch intradermale Novocaininjektion anaesthesierte Hautbarriere gesetzt wurde. Auch die Hyperalgesie ist unabhängig von der Unversehrtheit des sympathischen Systems. Aus diesen Beobachtungen und den Ergebnissen weiterer Modifikationen seiner Versuche zog LEWIS den Schluß, daß die Verletzungshyperalgesie ebenso wie der reflektorische rote Hof axonreflexartig durch ein vom Zentralnervensystem bis zu einem gewissen Grade unabhängiges, innerhalb der Haut verzweigtes Nervensystem ausgelöst werden müsse, und zwar ebenfalls durch Freisetzung c h e m i s c h e r Substanzen. Während aber im Falle des reflektorischen Gefäßhofes eine h i s t a m i n a r t i g e Substanz als Überträgerstoff der Nervenerregung jetzt allgemein als gesichert angesehen wird, war LEWIS der Auffassung, daß die bei der Verletzungshyperalgesie durch den Nervenreiz freigesetzte Substanz n i c h t histaminartig sein könne. Denn in die Haut gebrachtes Histamin verursachte nur J u c k e n, während die aus geschädigter Haut extrahierte "Schmerzsubstanz" schon in kleinen Mengen länger anhaltenden örtlichen H a u t s c h m e r z auslöste.

Die ursächliche G l e i c h s e t z u n g von örtlichem Verletzungsschmerz und Verletzungshyperalgesie durch die Voraussetzung von LEWIS, daß nur eine schmerzauslösende, also n i c h t histaminartige Substanz auch für die Hyperalgesie verantwortlich sein könne, schien SPECKMANN nicht überzeugend. Denn während der erste umschriebene Verletzungsschmerz rasch abklingt, tritt zeitlich weitgehend u n a b h ä n g i g von diesem der reflektorische rote Hof und die Hyperalgesie g e m e i n s a m auf, wenn sich auch beide bei schwächeren Reizen und leichten Verletzungen zeitlich und örtlich nicht genau decken. SPECKMANN und GROSS untersuchten deshalb das Verhalten der Verletzungshyperalgesien gegenüber Histamin und Antihistaminen und konnten zeigen, daß die hyperalgetischen Zonen durch Histamin eindeutig verstärkt und vergrößert, durch kleine, vor der Verletzung im.injizierte Antihistamindosen dagegen e l e k t i v abgeschwächt und verkleinert werden. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, daß histaminartige Substanzen nicht nur bei der Auslösung des reflektorischen roten Hofes, sondern auch der Verletzungshyperalgesie von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Eine n e u e und sehr beachtliche Möglichkeit, hyperalgetische Phänomene zu untersuchen und zu beurteilen, hat sich dadurch ergeben, daß man eine Gruppe basischer Substanzen gefunden hat,

welche imstande sind, in damit behandelten Geweben Histamineffekte auszulösen (MACINTOSH und PATON) und bei mehrfacher Anwendung die Gewebe, z.B. auch die Haut, von allem freisetzbaren Histamin zu e n t l e e r e n, so daß danach keine Histamineffekte mehr zu erzielen sind. Die anschließende Wiederauffüllung der Gewebe mit Histamin dauert Wochen bis Monate. Der z. Zt. wirksamste dieser Stoffe, die man auch als H i s t a m i n l i b e r a t o r e n bezeichnet, ist die Substanz 48/80[X], welche uns für die nachstehend beschriebenen Untersuchungen freundlicherweise von der Firma W e l c o m e zur Verfügung gestellt wurde.

M e t h o d i k .

Um die Versuchsbedingungen möglichst den n a t ü r l i c h e n Verhältnissen anzupassen, verwandten wir wie SPECKMANN und GROSS als schädigenden Hautreiz ausschließlich Quetschverletzungen ca. 0,5 cm breiter Hautfalten, welche mittels einer anatomischen Pinzette gefaßt und ca. 10 sec möglichst stark zusammengepreßt wurden. Dabei war es auf die Ausdehnung der hyperalgetischen Zonen ohne entscheidenden Einfluß, ob die Hautregion nur einmal oder zweimal nacheinander aus verschiedener Richtung gefaßt und gequetscht wurde. Es wurden insgesamt 21 Versuche an 9 Versuchspersonen durchgeführt, wobei die Hautverletzungen 19 mal an der medialen Oberarmfläche gesetzt wurden, wo sich die Hyperalgesien besonders k o n s t a n t und ausgedehnt entwickeln. In zwei Versuchen erfolgte die Quetschverletzung an der volaren Unterarmfläche.

Im Anschluß an den Verletzungsreiz wurde das Verhalten des direkten Verletzungsschmerzes und die Entwicklung der dreifachen Reaktion sowie der hyperalgetischen Zone laufend beobachtet und protokolliert, wobei sich für die Abgrenzung der immer scharf ab-

---

X ein Kondensationsprodukt des p-methoxyphenylaethyl-methylamins mit Formaldehyd.

gesetzten Hyperalgesien frequente Schmerzreize mit einer spitzen Nadel am besten eigneten. Sowohl die Umgrenzung des reflektorischen roten Hofes als auch der hyperalgetischen Zone wurde nach Erreichen ihrer vollen Größe auf der Haut markiert, durchgezeichnet und planimetriert. In gleicher Weise wurde bei allen folgenden Versuchen vorgegangen.

Nach Abheilen der Quetschverletzung (meist 3 Tage später) wurde in deren unmittelbarer Nähe 3 mal in Abständen von je 2 Tagen je 0,3 - 0,5 ccm des Histaminliberators 48/80 in einer Konzentration 1 : 1000 mit feiner Nadel intracutan injiziert.

3 - 5 Tage nach der letzten Injektion der Substanz 48/80 wurde die Quetschverletzung an der gleichen Stelle wiederholt.

In 9 Fällen wurde die gleiche Quetschverletzung in Abständen von 4, 8 und 12 Wochen nach der letzten intracutanen Injektion von 48/80 erneut vorgenommen und das jeweilige Verhalten des reflektorischen roten Hofes und der hyperalgetischen Zone festgelegt.

E r g e b n i s s e .

Sowohl die dreifache Reaktion der Hautgefäße als auch die hyperalgetischen Zonen entwickelten sich im Anschluß an die erste Quetschverletzung der Haut so, wie es in Bestätigung der Untersuchungen von LEWIS, von SPECKMANN und GROSS im einzelnen beschrieben worden ist. (Reihe a der Abbildung).

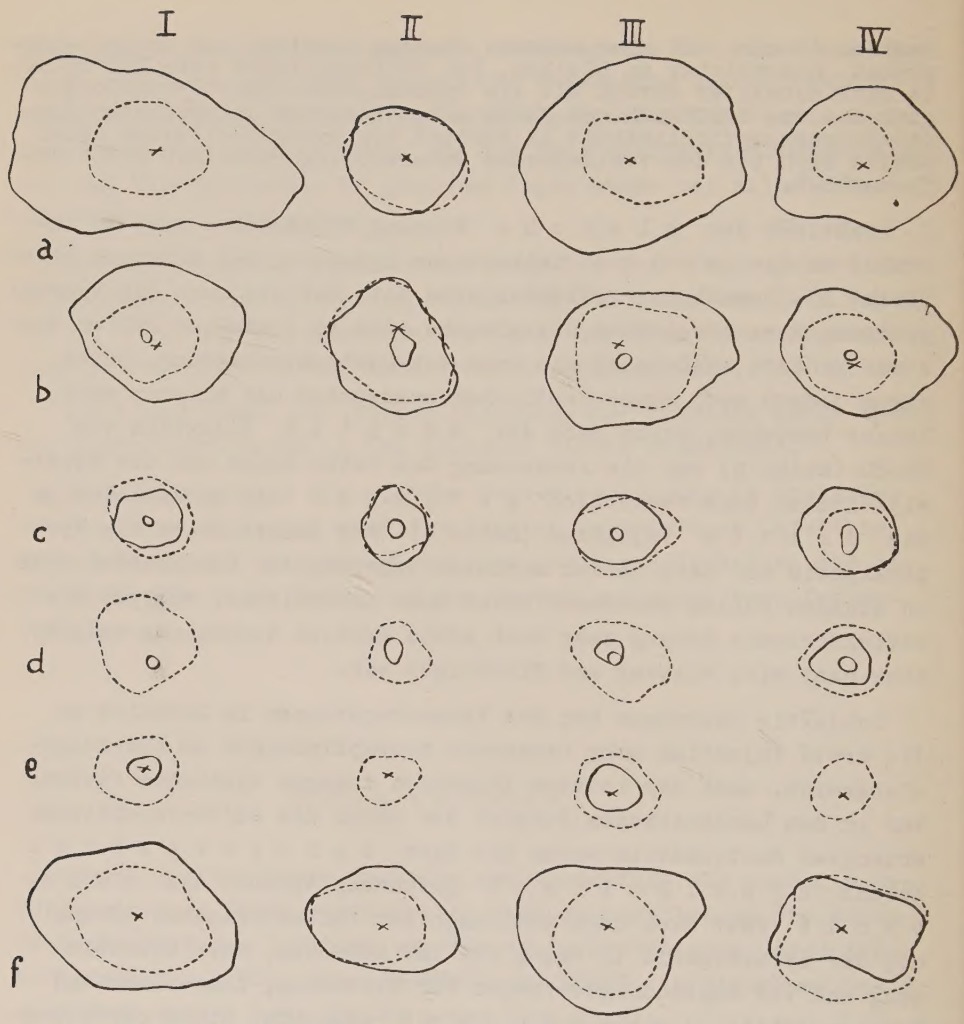
Während der d i r e k t e Verletzungsschmerz noch w ä h r e n d der Hautquetschung geringer wurde und meist schon innerhalb der ersten Minute abklang, begann der reflektorische rote Hof 15-30 sec nach der Verletzung und erreichte meist innerhalb 10 min mit 3-5 cm Durchmesser seine volle Ausdehnung. Etwa gleichzeitig mit diesem entwickelte sich auch die Verletzungshyperalgesie, und zwar regelmäßig mit dem größten Durchmesser in der Längsrichtung des Armes. Ihre volle, individuell erheblich schwankende Ausdehnung (Längsdurchmesser 4-10 cm, Querdurchmesser 3-7 cm) erreichten die hyperalgetischen Zonen nach 15-35 min, um dann min-

destens 40 min, oft aber mehrere Stunden konstant und scharf abgegrenzt nachweisbar zu bleiben. Der reflektorische rote Hof bildete sich schneller zurück als die Hyperalgesie. Die Berücksichtigung der von SPECKMANN und GROSS sehr eingehend untersuchten Flächenschmerzempfindlichkeit im Bereich der hyperalgetischen Zonen erwies sich bei der vorliegenden Untersuchungsreihe als nicht erforderlich.

Praktisch der g l e i c h e Vorgang wiederholte sich im Anschluß an die e r s t e intracutane Injektion der Substanz 48/80 (Reihe b). Sowohl der reflektorische rote Hof als auch die hyperalgetische Zone erreichten die gleiche oder in einzelnen Fällen auch etwas größere Ausdehnung wie nach der Quetschverletzung. Beide waren jedoch noch etwas deutlicher ausgeprägt und blieben auch länger bestehen. Schon nach der z w e i t e n Injektion von 48/80 (Reihe c) war die Ausdehnung des roten Hofes und der hyperalgetischen Zone wesentlich g e r i n g e r und im Anschluß an die d r i t t e Injektion (Reihe d) war insbesondere die Hyperalgesie nur noch in der nächsten Umgebung der Hautquaddel oder in einigen Fällen überhaupt nicht mehr nachweisbar, während die reflektorische Rötung zwar noch etwas größere Ausdehnung zeigte, aber sehr viel blasser und flüchtiger war.

Subjektiv überwogen bei den Versuchspersonen im Anschluß an die erste Injektion mehr brennende Mißempfindungen im Hyperalgesiebereich, nach der letzten Injektion dagegen typisches Jucken. Nur in dem umschriebenen Bereich der durch die 48/80-Injektionen erzeugten Hautquaddeln wurde die Haut v o r ü b e r g e h e n d leicht h y p a l g e t i s c h gefunden, während die u m g e b e n d e Haut sich nach Abklingen der reflektorischen Rötung und der Hyperalgesie in Bezug auf ihr Aussehen, ihre Durchblutung und ihr Empfindungsvermögen für Berührung, Temperatur und Schmerz völlig u n v e r ä n d e r t gegenüber einem correspondierenden Kontrollareal am anderen Arm erwies.

Ganz besonders eindeutig war in a l l e n Fällen das Ergebnis, als 3-5 Tage nach der letzten Injektion von 48/80 die Hautquetschung genau an der Stelle der vorangegangenen Verletzung wiederholt wurde (Reihe e). Während die hyperalgetischen Zonen auf der nicht vorbehandelten Haut ziemlich konstant begrenzt reproduzierbar waren, entwickelte sich jetzt nur noch eine kaum er-



Legende.

Die Abbildung zeigt den typischen Verlauf von vier Versuchen(I-IV). x bedeutet eine Quetschverletzung der Haut, o den Ort einer intracutanen Injektion von 0,3-0,5 ccm des Histaminliberators 48/80 (1:1000) unmittelbar neben der vorangegangenen Quetschverletzung. Die hyperalgetische Zone ist jeweils a u s g e z o g e n, das Gebiet des reflektorischen roten Hofes p u n k t i e r t umgrenzt und zwar in Reihe a nach der 1. Quetschverletzung, in Reihe b-d nach der 1., 2. und 3. Injektion von 48/80, in Reihe e nach Wiederholung der Quetschverletzung an der gleichen Stelle wie in Reihe a 3-5 Tage nach der letzten Injektion von 48/80 und in Reihe f bei Wiederholung der gleichen Quetschverletzung 12 Wochen später. (1/4 der natürlichen Größe).

kennbare Hyperalgesie und eine stark verkleinerte und sehr flüchtige reflektorische Rötung. Bei planimetrischem Vergleich betrug die Größe der hyperalgetischen Zone im Durchschnitt aller Versuche nur noch 4,8 % der Größe der ursprünglichen Verletzungszone und die durchschnittliche Größe des reflektorischen roten Hofes erreichte nur noch 45,7 % von dessen ursprünglicher Ausdehnung.

Die 9 VP., bei welchen die Quetschverletzung noch mehrfach an der gleichen Stelle wiederholt werden konnte, zeigten eine eindeutige, wenn auch nicht immer gleich schnelle Wiedervergrößerung der hyperalgetischen Zone und des reflektorischen roten Hofes, wobei deren ursprüngliche Größe zwischen der 8. und 12. Woche wiedererreicht wurde (Reihe f).

Da Ausnahmen von dem geschilderten Versuchsablauf nicht beobachtet wurden, genügt zur Demonstration der Ergebnisse eine Abbildung, welche das Verhalten von 4 typischen Fällen zeigt.

B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e.

v. FREY hat als erster behauptet, daß bei der Schmerzauslösung ein "chemisches Zwischenglied" beteiligt sei. Aber alle Autoren, die sich in den letzten Jahren mit dieser Frage beschäftigt haben, kommen zu dem Schluß, daß sehr wahrscheinlich nicht eine e i n z e l n e Substanz fähig ist, a l l e Arten von Schmerz hervorzurufen. FLECKENSTEIN fand bei seinen ausgedehnten Versuchen mit intracutanen Injektionen k ö r p e r f r e m d e r chemischer Substanzen, daß Stoffe mit stark zellatmungshemmenden Eigenschaften in ganz besonderem Maße schmerzauslösend wirken. KEELE, der die Grundfläche von Cantharidenblasen als Testobjekt hauptsächlich für k ö r p e r e i g e n e Stoffe benutzte, zieht vor allem Serotonin (5-Hydroxytryptamin), eine Plasma-PPS (= Pain producing substance, ein dem Bradykinin von ROCHA E SILVA sehr ähnliches Polypeptid) und Histamin (in höherer Konzentration), daneben auch Gewebssäuerung und Kaliumanreicherung in Betracht. Er

steht auf dem Standpunkt, daß die drei zuerst genannten Substanzen gegebenenfalls auch Hyperalgesie verursachen könnten, ohne hierfür allerdings experimentelle Beweise anzuführen. ARTHUR und SHELLEY betonen neuerdings in einer zusammenfassenden Darstellung, daß das J u c k e n eine der Hyperalgesie eng verwandte Empfindung ist, welche nicht nur durch intradermale Applikation von Histamin (LEWIS u.a.), sondern ebenso durch den Histaminliberator 48/80 hervorgerufen wird. Andererseits fanden diese Autoren, daß bestimmte Proteasen (Papain) wahrscheinlich auch u n a b h ä n g i g von jeglicher Histaminwirkung Jucken auslösen können.

Keinesfalls dürfte die schon erwähnte Auffassung von LEWIS, daß nur eine schmerzauslösende, also n i c h t histaminartige Substanz auch Hyperalgesie hervorrufen könne, zutreffen, wie überhaupt die ursächliche Gleichsetzung von Schmerz und Hyperalgesie in der Literatur zu vielen Fehldeutungen Anlaß gegeben hat. Vielmehr zeigen unsere vorstehend geschilderten Versuchsergebnisse in Ergänzung der Untersuchungen von SPECKMANN und GROSS, daß die Verletzungshyperalgesien nicht nur durch Histamin verstärkt und durch Antihistamin abgeschwächt, sondern besonders deutlich und nachhaltig durch Vorbehandlung der Haut mit dem Histaminliberator 48/80 beeinflußt werden. Wir fanden ebenso wie PATON, daß mehrfache intracutane Injektion dieser Substanz die Auslösung der dreifachen Reaktion der Hautgefäße nach einer Quetschverletzung erheblich beeinträchtigt, so daß der reflektorische rote Hof im Durchschnitt nur noch 45,7 % seiner ursprünglichen Größe erreichte. Noch sehr viel deutlicher war die unterdrückende Wirkung dieser Vorbehandlung der Haut auf die Verletzungshyperalgesie, welche in einer Reihe von Fällen überhaupt nicht mehr auslösbar war und im Durchschnitt aller unserer Versuche nur noch 4,8 % ihrer früheren Ausdehnung erreichte. Bei 9 VP., welche in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden konnten, dauerte es 8 - 12 Wochen, bis die hyperalgetische Zone nach einer Quetschverletzung wieder in der ursprünglichen Größe erschien, obgleich die Haut in der direkten Umgebung der mit 48/80 vorbehandelten Stelle in k e i n e m Falle Veränderungen ihres Aussehens, ihrer Durchblutung und ihres Empfindungsvermögens gezeigt hatte. Diese Versuchsergebnisse scheinen uns ein weiterer Beweis dafür, daß eine n e r-

vös gesteuerte Histaminfreisetzung nicht nur bei der Auslösung der dreifachen Reaktion der Hautgefäße, sondern - entgegen der Ansicht von LEWIS - auch der Verletzungshyperalgesie der Haut eine entscheidende Rolle spielt. Sie bestätigen somit den Schluß, welchen SPECKMANN aus seinen mit GROSS durchgeführten Untersuchungen gezogen hatte. Auch die zuerst von LEWIS beobachtete, aber von ihm nicht näher begründete Tatsache (s.o.), daß sich die Verletzungshyperalgesien oft zunächst entlang den oberflächlichen Hautvenen ausbreiten, weist unter diesen Gesichtspunkten in die gleiche Richtung. Denn durch RILEY und WEST wissen wir, daß die Mastzellen, welche sich vor allem in Gefäßnähe finden, die Hauptquelle des freigesetzten Histamins sind.

Schwieriger denn je ist gegenwärtig die Frage zu beantworten, welche Art von Nerven für die vorstehend untersuchten, durch Histamin ausgelösten Hyperalgesien verantwortlich sind. 1940 glaubten WOOLLARD, WEDDELL und HARPMAN, mit einer besonderen histologischen Technik in Bestätigung der Auffassung v. FREY's festgestellt zu haben, daß die freien Nervenendigungen in der Epidermis die spezifischen Endorgane der Schmerzempfindung seien. Sowohl die Theorie der zweifachen epikritischen und protopathischen Sensibilität von HEAD, als auch das von LEWIS geforderte nocifensorische Hinterwurzelsystem der Haut wird seitdem hauptsächlich aus anatomischen Gründen vielfach (WALSHE) abgelehnt und angenommen, daß auch die nocifensorischen Reaktionen der Haut durch deren Schmerznervensystem zustande kommen. Etwa zu derselben Zeit fand aber TOWER, daß eine "sensorische Einheit" ein scharf umrissenes Gebiet von nur 50-200 mm^2 versorgt und WEDDELL mußte 1945 selbst zugeben, daß auch die neuere morphologische Forschung noch keine Grundlage für die Tatsache geschaffen hat, daß sich auf der Haut von einer wenige Millimeter großen Verletzung aus auf dem Nervenweg axonreflexartig hyperalgetische Zonen bis zur Größe von 11 x 5 cm auslösen lassen. Auf Grund neuerer Arbeiten hält WEDDELL die sogenannten organisierten Endigungen (wie z.B. die von MEISSNER und KRAUSE beschriebenen) teilweise sogar für Produkte

einer fehlerhaften histologischen Technik oder auch für abortive Nervenfaserregenerate, deren Vorhandensein für k e i n e der vier Oberflächenqualitäten unbedingte Voraussetzung ist. Er glaubt nunmehr nachgewiesen zu haben, daß die f r e i e n Nervenendigungen außer Schmerz- und Berührungsreizen auch Empfindungen von Kalt und Warm vermitteln können und daß somit die v. FREY'sche Theorie in ihrer bisherigen Form nicht mehr haltbar sei. Dabei soll eine entsprechende z e n t r a l e Analyse und Verarbeitung von räumlich-zeitlich chrakterisierten Impulsmustern in Abhängigkeit von der Reizart sowie der Zahl und Lage der gereizten Endigungen stattfinden.

Aber schon die ganz einfache Beobachtung, daß ein schwacher Nadelstich z.B. auf der Hohlhandfläche regelmäßig und deutlich eine z w e i f a c h e Schmerzreaktion (nämlich s o f o r t eine oberflächliche, lokalisierte und stechende Empfindung und nach einem kurzen Intervall eine z w e i t e Schmerzwelle, die mehr in der Tiefe abzulaufen scheint und schlecht lokalisierbar ist) auslöst, läßt sich durch diese morphologischen Untersuchungsergebnisse a l l e i n nicht erklären und ZOTTERMAN hat kürzlich noch einmal alle älteren und neueren Befunde und Tatsachen zusammengefaßt, die dafür sprechen, daß doch eine d o p p e l t e Schmerzleitung in schnelleren δ-Fasern und langsamen C-Fasern stattfindet. Vom k l i n i s c h e n Standpunkt aus macht sowohl die p u n k t f ö r m i g e Vertretung der verschiedenen Oberflächenqualitäten in der Haut (BLIX) und deren mehr oder weniger g e t r e n n t e Leitung bzw. Lädierbarkeit im Rückenmark als auch das tatsächliche Vorkommen d i s s o z i i e r t e r Empfindungsstörungen es nach wie vor schwer, anzunehmen, daß in der Peripherie k e i n e entsprechenden spezifischen Perzeptionsorgane und Leitungen vorhanden sein sollen. Auf Grund ihrer besonders ausgedehnten klinischen und experimentellen Erfahrungen unterscheiden auch LEWIS sowie HARDY, WOLFF und GOODELL und WOLFF und WOLF einen hellen, r a s c h geleiteten und gut lokalisierbaren Hautschmerz von s t e c h e n d e m Charakter, einen l a n g s a m e r geleiteten und schlechter lokalisierten b r e n n e n d e n Hautschmerz und ferner einen sehr schlecht lokali-

sierbaren T i e f e n s c h m e r z von eigenartig dumpfer und weher Qualität. Dieser letztere Schmerz aus tieferen Strukturen (Muskeln, Skelett, inneren Organen) erreicht die Hinterwurzelganglien und das Zentralnervensystem mittels vorwiegend markloser, langsam leitender C-Fasern, welche zwar mit dem Sympathicus verlaufen, ohne jedoch zum e i g e n t l i c h e n, im Sinne von LANGLEY rein e f f e r e n t e n Sympathicus zu gehören. Tiefer, dumpfer Schmerz ist bei genügender Intensität im Gegensatz zu dem erregenden, Abwehr oder Flucht auslösenden Oberflächenschmerz begleitet von depressiver Gereiztheit und motorischer Inaktivität, Tonusveränderungen im Bereich der quergestreiften und glatten Muskulatur, Schmerzirradiation bzw. "übertragenem" Schmerz sowie von Hauthyperalgesien. Hiervon ausgehend könnte man nicht nur die vorstehend untersuchten Verletzungshyperalgesien, sondern auch die nahe verwandten HEAD'schen hyperalgetischen Hautzonen (vgl. SPECKMANN und KLEINBAUM) als P r o j e k t i o n e n d e s g e r e i z t e n T i e f e n s c h m e r z s y s t e m s a u f d i e H a u t o b e r f l ä c h e definieren.

HARDY, WOLFF und GOODELL glauben im Gegensatz zu LEWIS nachgewiesen zu haben, daß allen diesen hyperalgetischen Phänomenen ein z e n t r a l e r, n i c h t c h e m i s c h ausgelöster Erregungszustand im zugehörigen H i n t e r h o r n, nicht aber ein l o k a l durch freigesetzte chemische Substanzen bedingter, nervös gesteuerter Prozeß in der P e r i p h e r i e zugrunde liegt. Wir sind der Meinung, daß das eine das andere nicht unbedingt ausschließt. Jedenfalls läßt sich die vorstehend geschilderte Tatsache der m o n a t e l a n g e n Abschwächung der reflektorischen Rötung und besonders der Verletzungshyperalgesie nach Vorbehandlung der Haut mit der Substanz 48/80 wohl n u r durch eine l o k a l e humorale Veränderung in der Peripherie, eben die H i s t a m i n e n t l e e r u n g erklären.

Unklar ist ferner auch noch, in welcher Weise der nociceptive Nervenreiz die Freisetzung von Histamin bewirkt. SPECKMANN und GROSS haben diejenigen experimentellen Befunde, welche seit 1935 (UNGAR) im Sinne der Existenz echter h i s t a m i n e r g i s c h e r Nerven gedeutet worden sind, kurz zusammengefaßt und

diskutiert, ob solche auch für die hier besprochene reflektorische, durch Histaminfreisetzung bedingte Hautrötung und Verletzungshyperalgesie verantwortlich gemacht werden könnten. Aber einige Autoren, deren Befunde für das Vorkommen e c h t e r histaminergischer Nerven gesprochen hatten (U.S. v.EULER, WERLE), äußerten sich später sehr viel zurückhaltender. Tatsächlich ist es vorläufig noch unentschieden, ob die gereizten Nerven das wirksame Histamin s e l b s t abgeben, oder ob sie es aus den Gewebszellen freisetzen.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Ausgehend von den Untersuchungen von TH. LEWIS haben SPECKMANN und GROSS gezeigt, daß die hyperalgetischen Zonen in der Umgebung kleiner Hautquetschverletzungen sich durch H i s t a m i n s c. v e r g r ö ß e r n und verstärken, durch kleine i m. A n t i h i s t a m i n d o s e n dagegen e l e k t i v v e r k l e i n e r n und abschwächen lassen. Sie schlossen hieraus, daß eine nervös gesteuerte Histaminfreisetzung in der Haut nicht nur bei der Auslösung des reflektorischen roten Hofes, sondern - entgegen der Ansicht von LEWIS - a u c h der V e r l e t z u n g s h y p e r a l g e s i e maßgeblich beteiligt ist.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen wird in der vorliegenden Arbeit das Verhalten der reflektorischen Hautrötung und der Verletzungshyperalgesie vor und nach Behandlung der Haut mit dem H i s t a m i n l i b e r a t o r 48/80 untersucht.

21 Versuchsserien an 9 verschiedenen Versuchspersonen zeigten ohne Ausnahme, daß nach mehrfacher intracutaner Injektion dieser Substanz der reflektorische rote Gefäßhof in der Umgebung einer Hautverletzung planimetrisch durchschnittlich noch 45,7 %, die gleichzeitig entstehende hyperalgetische Zone sogar nur noch 4,8 % der ursprünglichen, vor der Vorbehandlung mit 48/80 beobachteten Ausdehnung erreichte. Es dauerte 8 - 12 Wochen, bis die

Wirkung des Histaminliberators abgeklungen und sowohl die reflektorische Rötung als auch die Verletzungshyperalgesie wieder in ihrer annähernd ursprünglichen Größe reproduzierbar war.

Es wird angenommen, daß die durch den Histaminliberator bewirkte E n t l e e r u n g der Haut von allem freisetzbaren Histamin die Entwicklung der reflektorischen Rötung und der Verletzungshyperalgesie bis zu ihrer natürlichen Größe unterdrückt. Auch diese Untersuchungen stützen somit die Auffassung von SPECKMANN und GROSS, daß entgegen der Ansicht von LEWIS auch der V e r l e t z u n g s h y p e r a l g e s i e eine nervös gesteuerte H i s t a m i n f r e i s e t z u n g zugrunde liegt. Die monatelange Dauer der Wirkung des Histaminliberators in der Haut spricht dafür, daß die Verletzungshyperalgesie ebenso wie die reflektorische Rötung p e r i p h e r h u m o r a l, nämlich durch Histaminfreisetzung bewirkt wird und n i c h t durch einen z e n t r a l e n Erregungszustand im zugehörigen Hinterhorn, wie er von HARDY, WOLFF und GOODELL angenommen wird.

Die Frage, welche Nerven für die hier untersuchten Reizerscheinungen der Haut ursächlich in Betracht kommen und auf welche Weise der Nervenreiz das Histamin in der Haut freisetzt, wird erörtert.

Literatur

ARTHUR, R.P. u. W.B. SHELLEY: Pain and Itch. London: J. u. A. Churchill 1959, S. 84

BLIX, M.: Z. Biol. 20, 141 (1884)

v.EULER, U.S.: in Histamin. London: J. u. A. Churchill 1956, S.235

FLECKENSTEIN, A.: Die periphere Schmerzauslösung. Frankfurt: Steinkopf 1950

v.FREY, M.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 101, 155 (1928)

HARDY, J.D., H.G. WOLFF u. H. GOODELL: J. Clin. Investigation 29, 115 (1950)

HARDY, J.D., H.G. WOLFF u. H. GOODELL: Pain Sensations and Reactions. Baltimore: Williams and Wilkins 1952

KEELE, C.A.: Proc. Roy. Soc. Med. 50, 477 (1957)

LEWIS, Th.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut, Übersetzung von E. Schilf. Berlin: Karger 1928

" Clin. Sci. 2, 373 (1936)

" Brit. Med. J. 1937, 431

" Pain. New York: MacMillan Co. 1942

MACINTOSH, F.G. u. W.D.M. PATON: J. Physiol. 109, 190 (1949)

PARROT, J.L.: C.R. Soc. Biol. 136, 715 (1942)

PATON, W.D.M.: Brit. J. Pharmacol. 6, 499 (1951)

RILEY, J.F. u. G.B. WEST: J. Physiol. 120, 528 (1953)

ROSENTHAL, S.R. u. D. MINARD: J. exper. Med. 70, 415 (1939)

SPECKMANN, K. u. H. KLEINBAUM: Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 317 (1952)

SPECKMANN, K. u. U. GROSS: Z. exper. Med. 120, 159 (1953)

TOWER, S.: Proc. A. Res. Nerv. and. Ment. Dis. 23, 16 (1943)

WALSHE, F.M.R.: Brain 65, 48 (1942)

WEDDELL, G.: Brit. Med. Bull. 3, 167 (1945)

" u. D.C. SIBCLAIR: Acta Neuroveg. 7, 135 (1953)

" , E. PALMER u. D. TAYLOR: in Pain and Itch, London: J. u. A. Churchill 1959, S. 3

WERLE, E.: in Histamin. London: J.u.A. Churchill 1956 S. 264

WEST, G.B.: in Histamin. London: J.u.A. Churchill 1956 S. 14

WOLFF, H.G. u. St. WOLF: Pain. Springfield USA: Charles G. Thomas 1958

WOOLLARD, H.H., G. WEDDELL u. J.A. HARPMAN: J. Anat. Lond. 74, 413 (1940)

ZOTTERMAN, Y.: in Pain and Itch. London: J.u.A. Churchill 1959, S. 13

Herrn Professor SPECKMANN möchte ich an dieser Stelle meinen Dank ausdrücken für die Überlassung dieser Arbeit und die mir stets gewährte freundliche Unterstützung und Förderung.

Herrn Professor HEYMER danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

L e b e n s l a u f .

Am 1.11.1934 wurde ich in Berlin als Tochter des damaligen Amtsgerichtsrats, heutigen Ministerialrats Dietrich Eschke und seiner Ehefrau Lilli, geb. Waxmann, geboren. Durch die Kriegs- und Nachkriegswirren mußte ich mehrmals die Schulen wechseln. Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Volksschulen in Berlin, Reppen bei Frankfurt/Oder und Vöcklabruck/Oberösterreich. Hier absolvierte ich anschließend bis 1949 die vierjährige Hauptschule. Nach einem mehrmonatigen Besuch des Gymnasiums in Schlüchtern (Hessen) folgten zwei Jahre an der Helene Lange-Schule in Frankfurt/Main-Höchst. Seit 1951 besuchte ich die Clara Schumann-Schule in Bonn, wo ich im März 1954 mein Abitur machte.

Im Mai 1954 begann ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn mein Medizinstudium, das ich bis auf eine Unterbrechung für ein Semester in Freiburg 1957 auch hier fortsetzte und im Januar 1960 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete.

Seit April 1960 arbeitete ich als Medizinalassistentin zunächst in einer chirurgischen und jetzt seit einigen Monaten in einer gynäkologischen Abteilung zweier Bonner Krankenhäuser.

Nach meiner Approbation möchte ich eine internistische Fachausbildung durchmachen.